

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР  
СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

ГРУШКОВА Зинаида Владимировна

МАТЕРИАЛЫ К ИЗУЧЕНИЮ СЕРОТОНИНОВОГО ОБМЕНА  
ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ИШЕМИ-  
ЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

140005 - внутренние болезни  
/ диссертация на русском языке

Автореферат  
диссертации на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук

Свердловск  
- 1974 -

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР  
СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

ГРУШКОВА Зинаида Владимировна

МАТЕРИАЛЫ К ИЗУЧЕНИЮ СЕРОТОНИНОВОГО ОБМЕНА  
ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ И ИШЕМИ-  
ЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

140005 - внутренние болезни  
/ диссертация на русском языке /

Автореферат  
диссертации на соискание учёной  
степени кандидата медицинских наук

Свердловск  
- 1974 -

Работа выполнена на кафедре факультетской терапии /затв  
ведующий - доктор медицинских наук, профессор С.С.БАРАЦ/ Свердловского Государственного медицинского института /ректор -  
доктор медицинских наук, профессор В.Н.КЛИМОВ/.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор С.С.БАРАЦ  
доктор медицинских наук, доцент Е.Д.РОДСТВЕНСКАЯ

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Т.Г.РЕНЁВА  
доктор биологических наук, профессор А.М.ГЕНКИН

Научное учреждение, давшее отзыв о работе, - Челябинский Государственный медицинский институт.

Автор-фрагмент разослан "14" января 1975 г.

Защита состоится "14" февраля 1975 г.  
на заседании клинического Учёного Совета Свердловского Государственного медицинского института /ул.Репина, 3/.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке медицинского института /ул.Бржакова, 17/.

Учёный секретарь Совета - доцент З.М.МЕЛЬНИКОВА

Проблема сердечно-сосудистых заболеваний является одной из наиболее важных в современной медицине. Хотя в настоящее время достигнуты определённые успехи в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, многие вопросы их патогенеза и механизма воздействия лекарственных средств ещё не решены.

В последнее время возрос интерес к изучению более тонких механизмов регуляции функций различных систем, особенно, сердечно-сосудистой, как в нормальных физиологических условиях, так и при различных патологических состояниях.

Важная роль в нейрогуморальной регуляции функций организма принадлежит эндогенным биологически активным веществам, среди них существенное место занимает группа аминов, в которую входит и серотонин.

В течении последних десятилетий большое внимание уделяется изучению этих веществ. Их участие в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний подвергается счёму тщательному рассмотрению на разных уровнях, от молекулярного до целостного организма, однако, многое в этом вопросе остаётся ещё неразрешенным. Появление достаточно тонких методов оценки состояния обмена аминов позволяют ближе подойти к расшифровке ряда вопросов этиопатогенеза, клиники, а также лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в том числе гипертонической болезни, стенокардии, инфаркта миокарда.

Выделенный в 1947-1948 году биологически активный амин-серотонин, обладающий весьма широким диапазоном действия, привлек к себе особое внимание. Литературные данные свидетельствуют о несомненном участии серотонина в регуляции сердечно-сосудистой системы. Несмотря на противоречивые представления о механизме этого участия, есть основания считать, что нарушения обмена серотонина в организме могут быть источником патологических сдвигов со стороны сердечно-сосудистой системы.

Диапазон действия серотонина очень широк, о чём свидетельствуют результаты исследований в клинике и эксперименте /А.Д.Ноздрачев 1959, 1962; Т.С.Пасхина 1960; В.В.Меньшиков и Л.С.Бассалик 1963; В.В.Парин с соавторами 1965; Е.А.Громова 1965, 1966, 1970, 1972; В.З.Горкин 1966; В.В.Меньшиков 1967; А.Ю.Макаров с соавторами 1967; Е.И.Плекова 1972; V.Emrath 1954, 1961; P.Gordon 1961, 1965; W.S.Pearl с соавт. 1963;

*S. Udenfriend* 1965; *U. Scapagnini* 1969; *M. L. Palma-Carlos* с совт. 1970 и др./. Серотонин участвует в регуляции функций двигательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и других систем; принимает непосредственное участие и воздействует опосредованно через другие системы и органы; велика роль серотонина в быстрых, жизненно важных реакциях организма-стressesовых процессах. Одним из важнейших действий серотонина является его участие в поддержании необходимого тонуса кровеносных сосудов в каждый конкретный момент жизнедеятельности организма в норме и патологии. Тот факт, что серотонин наряду с энтерохромафинными клетками кишечника, секретируется некоторыми нервными клетками, в частности, гипоталамической области свидетельствует о единстве и неразрывности нейрогуморальной регуляции.

Имеющиеся в литературе сообщения о нарушениях в обмене серотонина при патологии сердечно-сосудистой системы весьма противоречивы. Определенным недостатком многих из выполненных исследований является то обстоятельство, что выводы в них основываются либо на изолированном изучении серотонинемии, либо мочевой экскреции 5-ОИУК вместо одновременного их определения и комплексной оценки.

В связи с тем, что содержание серотонина в плазме крови является лишь суммарным показателем отношения процессов его синтеза и распада и не даёт представления о соотношении связанной и свободной его фракций/ а именно последняя обладает биологической активностью/, нам предсталось важным одно - временное исследование конечного продукта серотонинового обмена 5-ОИУК, характеризующего скорость высвобождения амина из связанного состояния.

Почти нет сообщений, основанных на исследовании серотонинового обмена одним и тем же автором при гипертонической болезни, стенокардии в инфаркте миокарда, что позволяет более объективно проследить изменения его в сравнительном плане при этих формах сердечно-сосудистой патологии.

В настоящей работе перед нами стояли следующие основные задачи:

1. Выявить особенности в показателях серотонинового обмена у больных гипертонической болезнью, а также стенокардией

и инфарктом миокарда с учётом наличия или отсутствия при последних артериальной гипертонии.

2. Определить при этих заболеваниях характер взаимоотношений между показателями серотонинового обмена, свертывающей системы крови и липидного обмена.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 190 сердечно-сосудистых больных, среди них у 97 основным заболеванием была гипертоническая болезнь, у 93-х ишемическая болезнь сердца.

Гипертоническая болезнь I стадии /А.Л.Мясников, 1965/ была у 9 больных, II стадии у 80 /лабильная фаза - 37, стабильная - 43/, III стадии у 8 больных. Возраст больных от 18 до 76 лет, мужчин - 47, женщин - 50.

Коронарный атеросклероз I стадии имел место у 34 больных, Группу больных коронарным атеросклерозом II стадии /инфаркт миокарда/ составили 50 человек. С трансмуральным инфарктом было 36, с нетрансмуральным инфарктом - 14 больных. Среди лиц с инфарктом миокарда у 27 была гипертоническая болезнь. Коронарный атеросклероз III стадии диагностирован у 9 больных. Возраст от 33 до 78 лет, мужчин - 65, женщин - 28.

Контрольную группу составили 80 практически здоровых лиц в возрасте от 19 до 46 лет.

В работе использованы 6 биохимических методов исследования.

1. Для оценки состояния серотонинового обмена проводилось: а/ определение содержания серотонина в плазме крови /мкг/мл/ флюорометрическим методом *S.Udenfriend* в модификации А.Ю.Макарова и Э.А.Левина /1967/; б/ определение его основного метаболита 5-ОНУК в моче методом *S.Udenfriend* с соавт. /1955/, 15-ОНУК-5-оксичиндолуксусная кислота 6 мг/сутки/.

2. Исследование липидного обмена проводилось путём: а/ определения холестерина крови по методу Ильке /Ю.М.Неменова 1967/; б/ определения бета-липопротендов крови турбидиметрическим методом по *Burstein, Sataille* в модификации М.Ледвиной /1960/.

3. О состоянии гемокоагуляции судили по а/ толерантности плазмы к гепарину /метод *Soulier, Bollach* 1950, 1951/; б/ содержанию свободного гепарина крови /метод *R.Piptea* 1957/.

Всего проведено 860 исследований. Полученные фактические данные подвергнуты вариационно-статистической обработке, наряду с этим использовался метод корреляционного анализа.

В доступной нам литературе мы не встретили работ, где выяснились бы корреляционные связи между серотониновым обменом, с одной стороны, и показателями липидного обмена, свертывающей системы крови, с другой. Корреляционная связь определялась нами с помощью вычисления корреляционного отношения  $r$ , по следующим формулам:

$$r_{xy} = \frac{G_{xy} \sqrt{\frac{G_{xx} G_{yy}}{G_x G_y}}}{G_{xy}} ; \quad r_{yx} = \frac{G_{xy} \sqrt{\frac{G_{yy} G_{xx}}{G_x G_y}}}{G_{xy}}$$

Если корреляционное отношение  $r$  равно 0,3, то это свидетельствует, что между сопоставленными признаками существует слабовыраженная взаимосвязь; от 0,31 до 0,5 - умеренная теснота связи; от 0,51 до 0,7 - заметная и от 0,71 в выше - высокая степень тесноты связи. Достоверность найденного корреляционного отношения определялась по таблице, приведенной в книге Л.С.Каминского "Статистическая обработка лабораторных и клинических данных". /Издание 2-е, 1964, 192/.

#### СЕРОТОНИН И ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ

Влияние серотонина на сердечно-сосудистую систему представляется весьма сложным и многосторонним. Мало изученным остаётся пока вопрос о состоянии серотонинового обмена при гипертонической болезни, хотя сам факт открытия серотонина связан с обнаружением его активного влияния на сосудистый тонус. Установлено, что серотонин может оказывать как пресорный, так и депрессорный эффекты. В связи с этим высказывается предположение /F Haddy, 1960; R Hurwitz с соавт., 1961/, что конечный эффект, вероятно, зависит от исходного состояния реактивности сосудов.

Изучая серотониновый обмен при гипертонической болезни А.И.Воробьёва с соавт. /1965/; В.М.Панченко с соавт./1968/ не обнаружили изменений в уровне серотонина крови.

Повышенный уровень серотонина у больных гипертонической

болезнью I и II стадии обнаружили З.М.Мамедалиева с соавт. /1972/; А.И.Токаренко /1973/, а Р.Х.Сабирова /1970/ с соавт. нашла только в I стадии.

В.В.Меньшиков с соавт./1966/; М.И.Склярова /1967/; Р.Х.Сабирова /1970/ выявили повышение экскреции 5-ОИУК с мочой при гипертонической болезни.

Таким образом, приводимые в литературе данные о состоянии серотонинового обмена при гипертонической болезни противоречивы.

Факт изменения уровня содержания серотонина в крови в условиях стресса отмечен рядом авторов. Однако при гипертонических кризах, как известно, также являются стрессовыми состояниями, этот вопрос мало изучен. Об увеличении экскреции 5-ОИУК с мочой во время гипертонического криза сообщила Л.С.Бассалык с соавт./1966/. Понижение уровня серотонина в плазме крови при гипертонических кризах нашёл А.И.Токаренко /1973/.

Нам удалось у 26 больных одновременно исследовать содержание уровня серотонина в крови и экскреции его метаболита 5-ОИУК с мочой во время гипертонического криза и вне его.

При этом оказалось, что уровень серотонина в плазме крови во время гипертонического криза статистически достоверно снижен, а экскреция 5-ОИУК с мочой статистически достоверно повышена по сравнению с внекризовым периодом. Эти величины составили соответственно:  $0,163 \pm 0,015$ ;  $0,229 \pm 0,014$  при  $P < 0,002$ ;  $6,86 \pm 0,430$ ;  $5,62 \pm 0,215$  при  $P < 0,01$ . Ещё большая степень снижения содержания серотонина в плазме крови и повышения экскреции 5-ОИУК с мочой обнаруживается при сравнении этих показателей с таковыми контрольной группы/ $P < 0,001$ ;  $P < 0,001$ /.

Получив убедительные подтверждения изменений показателей серотонинового обмена во время гипертонических кризов, мы в дальнейшем при оценке соответствующих данных по стадиям заболевания гипертонической болезни пользуемся лишь результатами исследований, проведенных у больных вне криза.

При исследовании серотонинового обмена в зависимости от стадии гипертонической болезни было обнаружено, что в I стадии содержание серотонина в плазме крови имеет тенденцию к -

повышению  $0,274 \pm 0,043$ ; контроль  $- 0,246 \pm 0,12$ ,  $P > 0,1$ /, а экскреция 5-ОИУК с мочой оказалась статистически достоверно повышенной  $6,13 \pm 0,288$ ; контроль  $5,05 \pm 0,193$ ; при  $P < 0,002$ /.

В II стадии содержание серотонина в плазме крови существенно не отличается от нормы  $0,230 \pm 0,011$ ,  $P > 0,1$ /, в то время как экскреция 5-ОИУК с мочой остаётся статистически достоверно повышенной  $5,61 \pm 0,188$  при  $P < 0,05$ /.

В III стадии уровень серотонина в плазме крови имеет тенденцию к повышению  $0,286 \pm 0,052$ ,  $P > 0,1$ /, а экскреция 5-ОИУК с мочой не отличается от показателей контрольной группы  $5,27 \pm 0,473$ ,  $P > 0,1$ /.

Полученные нами данные свидетельствуют о существовании явных сдвигов в показателях обмена серотонина как в плане развития гипертонической болезни, так и её течения. Наиболее чётко это подтверждается при изучении соответствующих эпизодов в период гипертонических кризов. Это видно также из того факта, что независимо от характера течения болезни /криз, вне криза/ при гипертонической болезни I-II стадии имеется достоверное повышение экскреции 5-ОИУК с мочой. Обнаруженная нами тенденция к повышению концентрации серотонина в плазме крови при гипертонической болезни I стадии, может быть объяснена преобладанием в этой стадии функциональных нарушений. Возможно, что имеет значение и различное исходное состояние сосудистого тонуса.

Заслуживает внимания, что с прогрессированием стадий заболевания выделение основного метаболита с мочой постепенно уменьшается. Создаётся впечатление, что наряду с этим в далеко зашедших стадиях гипертонической болезни в уровне серотонина крови выявляется тенденция к нарастанию. Возможно, что это обусловлено не увеличением синтеза серотонина как такового, а нарушением процесса дезаминирования.

Что касается механизма возможного участия серотонина в патогенезе гипертонической болезни, то он может быть обусловлен непосредственным суживающим влиянием на сосудистую стенку или опосредованно.

#### СЕРОТОНИН И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Роль серотонина в патогенезе стенокардии представляет

большой интерес. В литературе в настоящее время имеются немногочисленные сообщения, касающиеся этого вопроса. При этом высказываются весьма противоречивые мнения. Так, *G.J. Reid* /1942/; *В.И.Овсянников* /1970/ указывают на вазоконстрикторное действие серотонина, а *G.M. Maxwell* /1959/ говорит о вазодилататорном действии серотонина на коронарные сосуды.

При исследовании количественного содержания серотонина в крови и 5-ОИУК в моче при стенокардии рядом авторов получены также разноречивые данные.

Так, *Ю.А.Аншелевич* /1964/, *Л.И.Бессалык* /1964/, *В.М.Панченко*, *Т.М.Калишевская* /1968/ не обнаружили существенных изменений в содержании серотонина у больных с признаками хронической коронарной недостаточности, исключая инфаркт миокарда.

*Н.С.Бусленко*, *Н.А.Кузнецова* /1969/ нашли при стенокардии повышение содержания серотонина в плазме крови и экскреции 5-ОИУК с мочой с увеличением частоты болевых приступов.

*Л.С.Бессалык* /1965/, *Ю.Л.Васильев* /1967/, *А.Д.Визир* с соавт. /1971/, *С.Г.Потёмкина* /1971/ отметили снижение содержания серотонина в крови у больных, страдающих стенокардией.

*В.А.Лысов* и соавторы /1972/ обнаружили снижение содержания серотонина в тромбоцитах во время приступа стенокардии в сравнении с внеприступным периодом.

По нашим наблюдениям уровень серотонина крови у больных коронарным атеросклерозом I и II стадии во внеболевом периоде имеет тенденцию к снижению  $0,215 \pm 0,014$ ,  $P > 0,05$ , в экскреции 5-ОИУК с мочой к повышению  $5,60 \pm 0,415$ ,  $P > 0,1$ .

Сниженная концентрация серотонина в плазме крови в начальной стадии заболевания  $0,206 \pm 0,017$ ,  $P > 0,05$  с прогрессированием коронарного атеросклероза возвращается к норме  $0,242 \pm 0,030$ ,  $P > 0,1$ . Уровень экскреции 5-ОИУК с мочой в этих группах оказался одинаковым /соответственно  $5,58 \pm 0,497$ ;  $5,68 \pm 1,039$ ,  $P > 0,1$ /, будучи по отношению к данным контрольной группы, несколько повышенным.

Сравнение содержания серотонина в плазме крови и экскреции 5-ОИУК с мочой с соответствующими показателями контрольной группы  $0,246 \pm 0,012$ ;  $5,05 \pm 0,193$  выявило, что при стенокардии в период болевого приступа отмечается статистически достоверное снижение уровня серотонина в плазме крови

/0,160 $\pm$ 0,025 при  $P < 0,002$ / и повышение экскреции его метаболита 5-ОИУК с мочой /7,26 $\pm$ 0,595 при  $P < 0,001$ / . Сравнение же этих величин с данными полученными в межприступном периоде /0,221 $\pm$ 0,022; 5,84 $\pm$ 0,517/ свидетельствует о тенденции к снижению содержания серотонина в плазме крови / $P > 0,05$ / и достоверном повышении экскреции 5-ОИУК с мочой / $P < 0,05$ / . Существенной разницы содержания серотонина в плазме крови и 5-ОИУК в моче в межприступном периоде и контролем не получено / $P < 0,1$ ;  $P < 0,1$ / .

Из приведенных данных вытекает, что состояние стресса при коронарном атеросклерозе является фактором, сопровождающимся нарушением серотонинового обмена.

После проведенного лечения, к моменту выписки из стационара уровень серотонина в плазме крови составил 0,208 $\pm$ 0,019, а экскреции 5-ОИУК с мочой - 5,34 $\pm$ 0,356. Из приведенных данных видно, что концентрация серотонина в плазме крови сохраняет тенденцию к снижению / $P > 0,05$ /, а экскреция 5-ОИУК не имеет существенной разницы / $P > 0,1$ / при сопоставлении этих показателей с данными контрольной группы.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о понижении в целом уровня содержания серотонина в плазме крови у больных стенокардией и повышении экскреции 5-ОИУК с мочой. Однако, статистически достоверно и наилучше убедительно эти особенности выявляются лишь в болевом периоде заболевания.

Принимая во внимание имеющиеся в литературе сведения о гиперпродукции катехоламинов во время приступа стенокардии /Л.М.Зубаиров с соавт. 1971, В.А.Люсов с соавт. 1972/, с одновременным снижением серотонина в тромбоцитах /В.А.Люсов/ мы полагаем, что выявленное нами снижение уровня серотонина крови в период болевого приступа можно объяснить блокированием серотонинсвязывающих механизмов катехоламинами. Это способствует выходу серотонина в окружающую среду с последующим его дезамирированием, о чём свидетельствует обнаруженное нами повышение экскреции 5-ОИУК с мочой. Правомерность такого объяснения подтверждается результатами исследования И.Н.Данилова /1972/, изучавшего метаболизм катехоламинов и серотонина в тканях животного организма.

В литературе приводятся разноречивые данные и о количеств-

венных изменениях содержания серотонина в крови при инфаркте миокарда. Так, Л.Г.Малая /1967/, Ю.М.Васильев /1967/, Л.И.Алейникова и А.И.Савельев /1971/, А.И.Савельев /1972/ нашли снижение уровня содержания серотонина в крови в остром периоде инфаркта миокарда.

В.М.Панченко, Т.М.Калишевская /1968/, E. Sendoroff с соавт./1962/ обнаружили в первую неделю заболевания инфарктом миокарда повышение уровня содержания серотонина в плазме крови.

Н.И.Семенович, Н.Г.Чупеева /1966,1971/ указывают на резкое снижение содержания серотонина в плазме крови в первые два дня от начала заболевания. Они же нашли изменения содержания серотонина в зависимости от сроков исследования и тяжести заболевания, а также величины очага некроза.

В.А.Люсов с соавт./1972/ нашёл у больных острым инфарктом миокарда снижение уровня серотонина в тромбоцитах, причём это снижение было более выражено, чем у больных с хронической коронарной недостаточностью.

Таблица I

Содержание серотонина в плазме крови у больных инфарктом миокарда в зависимости от обширности поражения сердечной мышцы.

	I день	2-4 дни	5-7 дни	II-III нед.	IV-V нед.	При выписке
Усред- ненные данные	0,071 <sup>±</sup> 0,005 <i>P</i> <0,001	0,218 <sup>±</sup> 0,017 <i>P</i> >0,1	0,248 <sup>±</sup> 0,032 <i>F</i> >0,1	0,392 <sup>±</sup> 0,024 <i>F</i> <0,001	0,270 <sup>±</sup> 0,029 <i>P</i> >0,1	0,236 <sup>±</sup> 0,025 <i>P</i> >0,1
Транс- мур. инфаркт	0,069 <sup>±</sup> 0,006 <i>P</i> <0,001	0,221 <sup>±</sup> 0,023 <i>P</i> >0,1	0,268 <sup>±</sup> 0,052 <i>P</i> <0,001	0,434 <sup>±</sup> 0,031 <i>P</i> <0,001	0,295 <sup>±</sup> 0,046 <i>P</i> >0,1	0,238 <sup>±</sup> 0,038 <i>P</i> >0,1
Нетран- смур. инфаркт мио- карда	0,075 <sup>±</sup> 0,009 <i>P</i> <0,001	0,211 <sup>±</sup> 0,027 <i>P</i> >0,1	0,227 <sup>±</sup> 0,031 <i>P</i> >0,1	0,311 <sup>±</sup> 0,039 <i>P</i> >0,1	0,242 <sup>±</sup> 0,035 <i>P</i> >0,1	0,233 <sup>±</sup> 0,028 <i>P</i> >0,1

*F* - по отношению к контрольной группе

Таблица 2

Экскреция 5-ОИУК с мочой у больных инфарктом миокарда в зависимости от обширности поражения сердечной мышцы

73

Срок от нач. заболевания I день 2-4 дни 5-7 дни 2-3 нед. 1/2-У нед. При выписке

Гр. обследов.

Усредненные данные	6,69 <sup>±</sup> 0,507	6,42 <sup>±</sup> 0,540	6,40 <sup>±</sup> 0,628	9,35 <sup>±</sup> 0,632	6,26 <sup>±</sup> 0,837	5,55 <sup>±</sup> 0,413
	P<0,01	P<0,025	P<0,05	P<0,001	P<0,002	P>0,1
Трансмур. инфаркт миокарда	6,75 <sup>±</sup> 0,824	7,06 <sup>±</sup> 0,681	6,44 <sup>±</sup> 0,952	10,53 <sup>±</sup> 0,825	6,68 <sup>±</sup> 0,352	5,90 <sup>±</sup> 0,597
	P<0,05	P<0,01	P>0,1	P<0,001	P<0,001	P>0,1
Нетрансмур. инфаркт миокарда	6,61 <sup>±</sup> 0,765	4,75 <sup>±</sup> 1,272	6,35 <sup>±</sup> 0,859	6,67 <sup>±</sup> 0,846	5,82 <sup>±</sup> 0,850	5,09 <sup>±</sup> 0,484
	P<0,05	P>0,1	P>0,1	P<0,1	P>0,1	P>0,1

Р - по отношению к контрольной группе

При анализе динамики изменений серотонинового обмена в зависимости от обширности поражения миокарда нами установлена однонаправленность изменений в той и другой группах /см. таблицу 1, 2/.

Таким образом, изменения в серотониновом обмене при инфаркте миокарда носят фазный характер в зависимости от сроков заболевания. Они выражаются в понижении уровня серотонина в плазме крови в остром периоде /особенно в I-ый день/ с восстановлением до нормы к концу I недели и последующим нарастанием его в подостром периоде. После 1/2 недели заболевания показатели серотонинемии вновь возвращаются к норме. Содержание 5-ОИУК было повышенным во все периоды заболевания /с различной степенью достоверности/. Наиболее высокое содержание отмечено в I-ый день и в подостром периоде.

В случаях трансмурального поражения сердечной мышцы изменения показателей серотонинового обмена были более чётко выра-

женними, чем в группе, в которую вошли случаи нетрансмуральных инфарктов.

Анализ полученных нами данных о состоянии серотонинового обмена показал, что как при гипертонических кризах и в период болевого приступа стенокардии, так и в остром периоде инфаркта миокарда отмечается снижение содержания серотонина в плазме крови и увеличение экскреции 5-ОИУК в моче, что позволяет думать о весьма сходном механизме серотонинового обмена при этих состояниях. Общим для них является фактор стрессовой реакции, во время которой особенно важно учитывать взаимодействие серотонина с другими биогеннымиmonoаминами, в частности, с катехоламинами.

Однако заслуживает внимания, что при инфаркте миокарда в I-ые сутки заболевания нет полного параллелизма между степенью снижения содержания серотонина в крови и количеством, выделяемой с мочой 5-ОИУК, как это имеет место в период гипертонического криза или болевого приступа стенокардии. Это заставляет предполагать, что в остройшем периоде инфаркта миокарда в механизме изменения серотонинового обмена играют роль два фактора: возникающая стрессовая ситуация, с одной стороны, и выход серотонина в некротизированный участок сердечной мышцы, с другой.

Таблица 3

Содержание серотонина в плазме крови у больных инфарктом миокарда в различные периоды заболевания с учётом наличия или отсутствия гипертонической болезни.

Сроки от нач. заболевания	I день	2-4 дни	5-7 дни	2-3 нед.	IУ-У нед.	При выписке
Гр. обследов.						
Инфаркт миокарда с гипертонической болезнью	0,072 $\pm$ 0,007 P<0,001	0,245 $\pm$ 0,036 P>0,1	0,252 $\pm$ 0,043 P>0,1	0,341 $\pm$ 0,029 P<0,01	0,253 $\pm$ 0,026 P>0,1	0,202 $\pm$ 0,023 P>0,05

P - по отношению к контрольной группе

Таблица 4

Экскреция 5-ОИУК с мочой у больных инфарктом миокарда в различные периоды заболевания с учётом наличия или отсутствия гипертонической болезни.

Сроки от нач. заболевания	I день	2-4 дни	5-7 дни	2-3 нед.	IУ-У нед.	При ВЕ- ПИСКЕ
<u>Гр. обследов.</u>						
Инфаркт мио- карда с ги- перт. болез.	7,29 $\pm$ 0,588	6,39 $\pm$ 1,048	6,92 $\pm$ 0,847	8,40 $\pm$ 1,028	6,29 $\pm$ 0,562	5,88 $\pm$ 0,587
	P<0,001	P>0,1	P<0,05	P<0,002	P<0,05	P>0,1
Инфаркт мио- карда без гиперт.бо- лезни	5,92 $\pm$ 0,512	6,44 $\pm$ 0,774	6,29 $\pm$ 1,176	10,43 $\pm$ 0,778	6,12 $\pm$ 0,822	5,2 $\pm$ 0,474
	P>0,1	P>0,05	P>0,1	P<0,001	P>0,1	P>0,1

P - по отношению к контрольной группе

Сопоставляя данные исследования серотонинового обмена у больных инфарктом миокарда с учётом наличия или отсутствия у них гипертонической болезни, можно констатировать, что уровень серотонина крови в I-ый день болезни у обеих групп одинаково снижен /таблица 3/, а экскреция 5-ОИУК с мочой у больных инфарктом миокарда с наличием гипертонической болезни была достоверно повышенной как по отношению к контрольной группе, так и к группе больных инфарктом миокарда без гипертонической болезни /таблица 4/.

Приведенные данные позволяют полагать, что при сопутствующей инфаркту гипертонической болезни дезаминирование серотонина проходит более активно, вероятно, в связи с повышенной потребностью в серотонине, необходимом для упорядочения метаболических процессов в пораженной сердечной мышце при гипертонической болезни.

Заслуживает также внимания характер изменения серотонинового обмена в подостром периоде. Так, при инфаркте миокарда в сочетании с гипертонической болезнью содержание серотонина в крови в этот период ниже, чем у больных без гипертонической болезни. Учитывая более высокий уровень активности симпатoadреналовой системы при гипертонической болезни, факт более низкого содержания серотонина у I-ой группы больных возможно

обусловлен более активным участием катехоламинов в обмене серотонина.

#### НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ВЗАИМОСВЯЗИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРОТОНИНОВОГО, ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ.

До настоящего времени взаимосвязь серотонинового и липидного обменов почти не изучалась. В доступной нам литературе мы встретили лишь единичные сообщения, касающиеся этого вопроса. Так, В.А.Смирнов и И.К.Теблоев /1970/ отмечает, что содержание серотонина и 5-ОИУК заметно повышается при атеросклерозе. По данным А.Д.Визир с соавт./1971/, у больных атеросклерозом содержание серотонина значительно снижено.

При изучении вопросов о взаимосвязи липидного и серотонинового обменов мы учитывали наличие или отсутствие биохимического синдрома активной фазы атеросклероза /гиперхолестеринемия и гипербеталипопротеинемия/.

Данные, полученные при изучении взаимосвязи липидного и серотонинового метаболизма, указывают, что при повышенных показателях холестерина /274,4 мг% $\pm$ 10,028/ и В-липопротеидов крови /690,81 мг% $\pm$ 41,19/ отмечается и более высокое содержание серотонина /0,256 $\pm$ 0,025/. В то же время у лиц с нормальным содержанием холестерина /200,1 $\pm$ 4,73/ и В-липопротеидов /440 мг% $\pm$ 19,88/ уровень серотонина в сравнении с нормой оказался сниженным /соответственно: 0,169 $\pm$ 0,021; 0,246 $\pm$ 0,012,  $P < 0,01$ /. Статистически достоверных различий в уровне экскреций 5-ОИУК в анализируемых группах не обнаружено, как в сравнении с контрольной группой так и между собой /соответственно 5,85 $\pm$ 0,54; 5,43 $\pm$ 0,54;  $F_1 < 0,1$ ;  $F_2 > 0,1$ /.

При изучении корреляционной зависимости между показателями липидного и серотонинового обменов нам удалось установить, что имеется умеренно выраженная связь между уровнем серотонина и холестерина в крови / $r = 0,377$ ; при  $P < 0,02$ / и уровнем серотонина и В-липопротеидов / $r = 0,366$ ; при  $P < 0,05$ / . Более заметная корреляционная зависимость установлена между показателями экскреции 5-ОИУК с мочой и уровнем холестерина в крови, где корреляционное отношение составило  $r = 0,519$ ; при  $P < 0,01$ . Между показателями экскреции 5-ОИУК с мочой и уровнем В-липопротеидов крови обнаружена умеренно выраженная корреляционная зависимость / $r = 0,409$ ; при  $P < 0,01$ /.

Неоднородные данные прослеживаются в литературе и непосредственно в вопросе - серотонин и свертывающая система крови.

Так, *P.Corrall* с соавт. /1952/, *H.E. Hutchison* с соавт. /1959/, В.В.Меньшиков с соавт./1971/ отрицают какое либо влияние данного биогенного амина на свертывание крови.

По данным *W.L. Milne* с соавт./1957/, Н.Я.Лагутиной и Г.А.Чернова /1961/, Р.С.Кузденбаева /1967/, Г.А.Зиновьев /1969/, А.В.Фельдбаум /1970/, А.И.Савельев /1972/ серотонин принимает участие в процессе гемостаза, хотя в настоящее время ещё нет полной ясности о точке его приложения и о конкретном механизме действия.

Для изучения роли серотонина в процессе свертывания крови нами были проанализированы показатели гемокоагуляции и серотонинового обмена у 30 больных коронарным атеросклерозом, не лечившихся антикоагулянтами.

Анализируя наши данные в плане влияния серотонина на гемостаз, мы установили, что у больных атеросклерозом, имеющих повышенное содержание серотонина отмечалось относительное усиление свертывающего потенциала крови. Это проявилось повышением толерантности крови к гепарину и снижением свободного гепарина в сравнении с результатами подгруппы больных, имеющих пониженное содержание серотонина/соответственно: серотонин -  $0,325 \pm 0,034$ ; свободный гепарин крови -  $8,25 \text{ ед/мл} \pm 0,617$ ; толерантность плазмы к гепарину -  $257,5 \text{ сек.} \pm 22,728$ ; II подгруппа:  $0,12 \pm 0,01$ ;  $9,25 \text{ ед/мл} \pm 0,553$ ,  $P < 0,05$ ;  $307,5 \text{ сек.} \pm 26,445$ ,  $P > 0,1$ .

Наряду с этим проведенный корреляционный анализ позволил обнаружить, что между показателями серотонина крови и свободного гепарина имеется заметная корреляционная зависимость, о чём можно судить по величине корреляционного отношения и степени его надежности  $/r = 0,554$  при  $P < 0,01$ .

Заслуживает внимания, что зависимость между показателями экскреции 5-ОИУК и свободным гепарином крови, по данным корреляционного анализа, оказалась также заметной  $/r = 0,643$  при  $P < 0,01$ . Зависимость между толерантностью плазмы к гепарину и уровнем серотонина крови оказалась умеренной выраженной  $/r = 0,371$  при  $P < 0,05$ ; корреляционная зависимость между толерантностью плазмы к гепарину и экскрецией 5-ОИУК

с мочой обнаружена более тесной  $\rho = 0,606$  при  $P < 0,01$ .

В целом результаты выполненного исследования отражают участие серотонина в регуляции сосудистого тонуса и становлении гипертонии, показывают односторонность сдвигов в метаболизме серотонина при гипертонической и ишемической болезнях в стрессовых ситуациях /гипертонический криз, приступ стенокардии, острейший период инфаркта миокарда/. Это позволяет предполагать наличие тесной взаимосвязи серотонина с другими биологически активными веществами и регулирующими системами, в частности, симпато-адреналовой.

### В В О Д Ы

1. На основании изучения серотонинового обмена у 190 больных /97 с гипертонической болезнью, 43 со стенокардией и 50 с инфарктом миокарда/ и у 80 практически здоровых лиц выявлено, что при отмеченной патологии наблюдаются определенные сдвиги в показателях серотонинемии и мочевой экскреции 5-ОИУК.

2. При гипертонических кризах развивается достоверное снижение содержания серотонина в плазме крови и повышение экскреции 5-ОИУК с мочой по сравнению с докризовым периодом и с контрольной группой.

3. Содержание серотонина в плазме крови у лиц с гипертонической болезнью I стадии имеет тенденцию к повышению, при статистически достоверном повышении количества 5-ОИУК экскретируемой с мочой. При гипертонической болезни II стадии содержание серотонина в плазме крови существенно не отличается от нормы, в то время как экскреция 5-ОИУК с мочой остаётся статистически достоверно повышенной. При гипертонической болезни III стадии содержание серотонина в плазме крови имеет тенденцию к повышению, а экскреция 5-ОИУК с мочой не отличается от нормы.

4. У больных стенокардией в болевом периоде отмечена тенденция к снижению содержания серотонина в плазме крови и статистически достоверно повышается уровень экскреции 5-ОИУК с мочой по сравнению с безболевым периодом.

5. Сдвиги в серотониновом обмене при инфаркте миокарда носят яркий характер. Они характеризуются понижением уровня

серотонина в плазме крови в остром периоде /особенно в первый день/ с восстановлением до нормы к концу первой недели и последующим нарастанием его в подостром периоде. После шестой недели заболевания показатели серотонинемии вновь возвращаются к норме.

Содержание 5-ОИУК в моче было повышенным во все периоды инфаркта миокарда. Наиболее высокий уровень отмечен в первый день заболевания и в подостром периоде.

6. В случаях трансмурального поражения сердечной мышцы изменения показателей серотонинового обмена были более чётко выраженным, чем в группе больных с нетрансмуральными инфарктами.

7. Экскреция 5-ОИУК с мочой в первые сутки заболевания у больных инфарктом миокарда, развившемся на фоне гипертонической болезни, была достоверно повышенна по сравнению с группой больных инфарктом миокарда без гипертонической болезни.

В подостром периоде инфаркта миокарда обнаружена более низкая серотонинемия у больных с гипертонической болезнью.

8. У больных коронарным атеросклерозом при высоких показателях содержания в крови холестерина и В-липопротеидов отмечается и более высокий уровень серотонинемии, чем у лиц с нормальными показателями холестеринемии и В-липопротеинемии.

9. Между показателями серотонинемии и гемокоагуляции /толерантность плазмы к гепарину, содержание свободного гепарина/ выявлена корреляционная зависимость, свидетельствующая об относительном увеличении коагуляционного потенциала крови с ростом содержания серотонина в крови.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ,  
ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Изучение серотонинового обмена в норме и при сердечно-сосудистой патологии. В сб.: "Материалы 32-й и 33-ей годичных научных сессий СГМИ". Свердловск, 1970, 132-133. Совместно с С.С.Барац.
2. О некоторых гуморальных нарушениях при ишемической болезни сердца. В кн.: "Вопросы реактивности физиологических систем организма". Труды УШ конференции Уральского межобластного общества патофизиологов. Свердловск, 1972, 84-87. Совместно с С.С.Барац, И.М.Хейнонен, С.А.Иорданиди.
3. К изучению серотонинового обмена при гипертонической болезни. В кн.: "Новое в патогенезе и лечении гипертонической болезни и гипертонических состояний". VI Всероссийская конференция терапевтов. Тезисы докладов. Москва, 1972, 36-37.
4. Ишемическая болезнь сердца и некоторые гуморальные нарушения /андрогены, катехоламины, серотонин/. В сб.: "Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца". Тезисы докладов. Новокузнецк, 1972, 20-21. Совместно с С.С.Барац, И.М.Хейнонен, С.А.Иорданиди.
5. Некоторые гуморальные нарушения в клинике ишемической болезни сердца. В сб.: "Ишемическая болезнь сердца". Тезисы IV межобластной конференции терапевтов Урала и Приуралья. Свердловск, 1972, 7-9. Совместно с С.С.Барац, С.А.Иорданиди, Н.Н.Платоновой, И.М.Хейнонен, Л.П.Ястребовой.
6. К изучению серотонинового обмена при ишемической болезни сердца. В сб.: "Ишемическая болезнь сердца". II-ой Всесоюзный съезд кардиологов. Тезисы докладов. Москва, 1973, т. I, 206-208.
7. Серотонинемия в мочевой экскреции 5-ОИУК у больных стенокардией и инфарктом миокарда. /Статья принята к опубликованию в кн.: "Гуморальные изменения при ИБС". Свердловск, 1975/.

Материалы диссертации доложены на:

1. годичных научных сессиях Свердловского медицинского института, Свердловск, 1970, 1971, 1973 г.г.
2. 8-ой межобластной конференции патофизиологов Урала, Свердловск, 1972 г.
3. объединенной научной сессии Института Кардиологии им. А.Л.Мясникова АМН СССР и Новокузнецкого института усовершенствования врачей, Новокузнецк, 1972 г.
4. 4-ой межобластной конференции терапевтов Урала и Приуралья, Свердловск, 1972 г.
5. 9-ой научной кардиологической конференции, Свердловск, 1972 г.
6. II-ом Всесоюзном съезде кардиологов, Москва, 1973 г.